



**НМИЦ
радиологии**



Московский Научно-Исследовательский
Онкологический Институт им. П.А.Герцена

**МНИОИ им. П.А. ГЕРЦЕНА –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ
(ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР, АКАД. РАН КАПРИН А.Д.)**

Серологические опухолеассоциированные маркеры в клинической практике

**Ст. н.сотр. ЛАБОРАТОРИИ «ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ»
К.Б.Н. МАРШУТИНА Н.В.**

**Нижний Новгород
май 2019**

ДАТЫ ОТКРЫТИЯ НАИБОЛЕЕ ИЗВЕСТНЫХ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРОВ

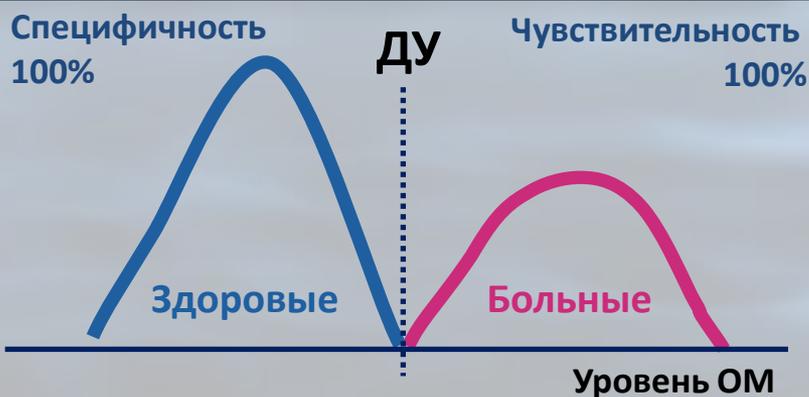
Дата открытия (годы)	Серологический маркер	Авторы
1928	В-ХГЧ (β -хорионический гонадотропин)	Ascheim S., Zondek B.
1963	Альфа-фетопроtein (АФП)	Абелев Г.И.
1964	CEA (РЭА - раковоэмбриональный антиген)	Gold P., Freedman S.O.
1077	SCC / TA-4 (антиген плоскоклеточных раков)	Kato H., Torigoe T.
1979	CA 19-9	Koprowski H.
1981	CA 125	Bast R.C.
1981	CA 15-3	Kufe B.
1991	HE4 (белок эпидидимиса-4)	Kirchhoff C. et al.

ТРЕБОВАНИЯ К ИДЕАЛЬНОМУ ОПУХОЛЕВОМУ МАРКЕРУ

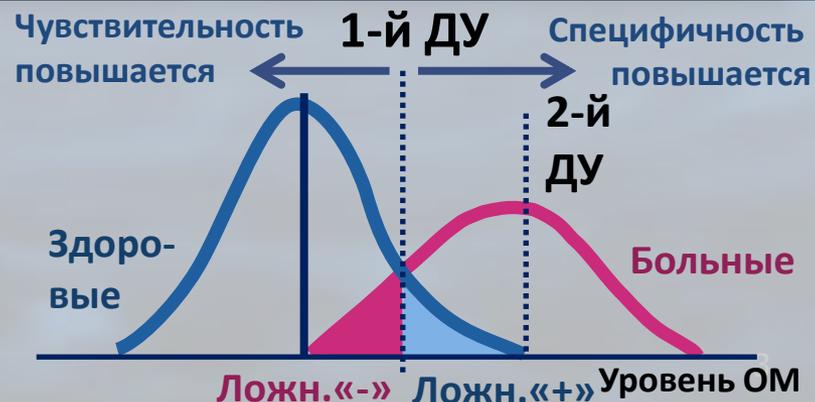
- ✓ ПРОДУЦИРУЕТСЯ ТОЛЬКО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ КЛЕТКАМИ
- ✓ ЯВЛЯЕТСЯ ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИМ
- ✓ НАКАПЛИВАЕТСЯ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ
- ✓ ЕГО КОНЦЕНТРАЦИЯ ДОЛЖНА КОРРЕЛИРОВАТЬ С:
✗ СТАДИЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ ✗ ПРОГНОЗОМ ✗ ЭФФЕКТОМ ЛЕЧЕНИЯ

Сергеева Н.С. и др., Успехи современной онкологии, 2014, 1, стр.69-80

ИДЕАЛЬНЫЙ МАРКЕР



РЕАЛЬНЫЙ МАРКЕР



СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ МУЖСКОГО НАСЕЛЕНИЯ России в 2018г.

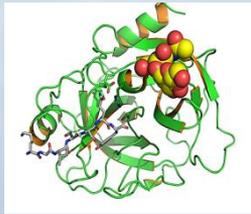


Рак предстательной железы (РПЖ) во всем мире занимает II место в структуре онкологических заболеваний мужского населения.

ПРОСТАТИЧЕСКИЙ СПЕЦИФИЧЕСКИЙ АНТИГЕН (ПСА)

- ПСА – сериновая протеаза, синтезируемая клетками простаты

- **Функции:** экзокринная –



разжижение семенной жидкости

аутокринная – опосредованно активирует пролиферацию эпителия простаты

- В норме попадает в кровь в очень небольших количествах (гематопростатический барьер)
- $\leq 2,5$ нг/мл – дискриминационный уровень ПСА у мужчин (с нормальными данными пальцевого ректального исследования)

Концентрация ПСА (нг/мл)	Вероятность РПЖ
< 2,5	до 5%
< 4,0	до 15%
4,0 – 10,0	25%
20,0 – 30,0	~ 74 %
> 30,0	~ 98 %

Цели использования ПСА в клинике:

1. Уточняющая диагностика РПЖ
2. Стадирование РПЖ
3. Мониторинг эффективности лечения
 - РПЖ
 - ДГПЖ
 - простатита
4. Доклиническое выявление рецидивов
5. Скрининг РПЖ (ранняя диагностика)

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ
ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА
В «СЕРОЙ ЗОНЕ» ЗНАЧЕНИЙ ПСА (2,5-10 нг/мл)
(ПРИ ОТСУТСТВИИ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПРОСТАТЫ)**

Плотность ПСА - 0,13-0,15 нг/мл, см³

Скорость нарастания ПСА - <0,6 нг/мл в год

Доля свободного ПСА -

$$\% \text{свПСА} = (\text{свПСА} / \text{общПСА}) * 100\%$$

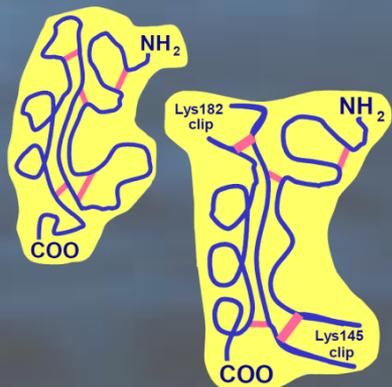
При раке доля свПСА уменьшается из-за гиперпродукции ингибиторов протеаз (α 1АХТ) опухолевыми клетками, как защита от протеаз?

Доля свободного ПСА (%свПСА)

Общий
ПСА

Свободный
ПСА
(до 30%)

Связанный
ПСА
(70-90%)



ДУ %fPSA:

> 10% при общем ПСА <4,0 нг/мл

> 25% при общем ПСА 4,0-10,0 нг/мл

При превышении ДУ пациенту рекомендуется выполнение биопсии

свПСА не зависит от возраста

свПСА не используется для мониторинга

общПСА	Вероятность найти РПЖ	%свПСА	Вероятность найти РПЖ
0 – 2	1 %	0 - 10 %	56%
2 – 4	15 %	10 – 15 %	28 %
4 – 10	25%	15 – 20 %	20 %
> 10	> 50 %	20 – 25 %	16 %
		> 25 %	8 %

ПСА в мониторинге больных РПЖ ПОСЛЕ ПРОСТАТЭКТОМИИ

- Радикальность оперативного вмешательства (остаточная концентрация $<0,1$ нг/мл через 3 мес)
- Мониторинг: раз в квартал в первый год/ раз в 6 мес в последующие 3 года и далее ежегодно.
- При положительном крае резекции или метастазами в регионарных лимфоузлах первое определение ПСА - спустя 1 мес после операции для выработки тактики дальнейшего лечения

ДУ ПСА для «биохимического» («маркерного») рецидива РПЖ у больных после простатэктомии - **0,2 нг/мл**

Предклиническое выявление рецидивов -

скорость изменения ПСА во времени:

2 последовательных повышения ПСА с перерывом в 1 мес.

*Руководство по онкологии -
под ред. В.И.Чиссова, С.Л.Дарьяловой – М.МИА.-2008*

Скрининговые программы РПЖ

ПРОГРАММА	РЕЖИМ СКРИНИНГА Возраст - 55-69 (- 74) лет, рандомизация на 2 гр.
NIH PLCO (США)	77 тыс., ПСА+ПРИ ежегодно, 4 года, ДУ – 4 нг/мл
ERSPC (Европа)	162 тыс., ПСА каждые 2-4 года, ДУ - 3-4 нг/мл
CAP (Велико-британия)	410 тыс., ПСА – однократно, при ПСА > 3,0 нг/мл – биопсия

Некоторые итоги и проблемы ПСА-скрининга РПЖ (по результатам программ PLCO, ERSPC, CAP)

- ❖ Выявляемость РПЖ в гр. скрининга выше
- ❖ Снижение относительного риска смерти от рака простаты: на 21% в скрининговой группе
- ❖ ПСА-скрининг уменьшает число случаев метастатического РПЖ на 31% (мониторинг 12 лет)
- ❖ ПСА на первом этапе скрининга заменить пока ничем невозможно

Недостаточная специфичность ПСА

(большое количество необязательных биопсий, психологический дискомфорт пациента)

Гипердиагностика

(40% выявленных РПЖ индолентные, клинически незначимые; избыточное лечение с потерей качества жизни), т.е. проблема разделения индолентный и агрессивных раков.

МИНИМИЗАЦИЯ ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ СКРИНИНГА РПЖ

ПСА + информация о пациенте:

возраст, раса, семейный анамнез, объем простаты, результаты ТРУЗИ, наличие ожирения

(калькуляторы риска - оценка индивидуальной вероятности выявления РПЖ)

Оценка фракций ПСА:

ПСА_{св.}, проПСА, ИЗП, Индекс CAPRA и др.

МАРКЕРЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ



СА125 – золотой стандарт в мониторинге рака яичников

СА 125 ПОВЫШЕН

- До 50 % больных раком яичников на ранних стадиях
- > 90 % пациенток с поздними стадиями на момент диагноза РЯ (уровень может достигать десятков тысяч ед/мл)
- При других гистологических типах РЯ (муцинозном, эндометриоидном и светлоклеточном) лишь в 25-30% случаев
- При аденогенных раках (до 30%)
- Уровни СА 125 > 150,0-200,0 ед/мл свидетельствуют о вовлечении в процесс серозных оболочек.

СА 125 – МАРКЕР АДЕНОГЕННЫХ РАКОВ

СА 125: При НЕОПУХОЛЕВОЙ ПАТОЛОГИИ ЭТО МАРКЕР ВОВЛЕЧЕНИЯ В ПРОЦЕСС СЕРОЗНЫХ ОБОЛОЧЕК, МАРКЕР НАКОПЛЕНИЯ ВЫПОТОВ

- перитонит, перикардит, плеврит разной этиологии
- острый гепатит, панкреатит, холецистит
- цирроз печени, коллагенозы
- угроза выкидыша
- эндометриоз (2-ая после РЯ по частоте причина повышения)
- аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, склеродермия, системная красная волчанка...)
- Синдром гиперстимуляции яичников в рамках ЭКО

ВЕРХНИЕ ГРАНИЦЫ НОРМЫ СА 125

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА УРОВЕНЬ СА 125

ВОЗРАСТ	ДУ, ЕД/мл
РЕПРОДУКТИВНЫЙ ВОЗРАСТ	35,0 (СРЕДНЯЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН – 13,5) (забор крови в I фазу цикла)
ПОСТМЕНОПАУЗА	21,0
ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ МАТКИ	15,0 (СРЕДНЯЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН – 6,7)
Мужчины	10,0

СА 125 ПОВЫШЕН

- При некоторых физиологических состояниях:
в 1 триместре беременности
у 24% женщин
(в среднем – 85,0 ед/мл)

СА 125 МОЖЕТ БЫТЬ ПОНИЖЕН

- Курение и употребление кофеина

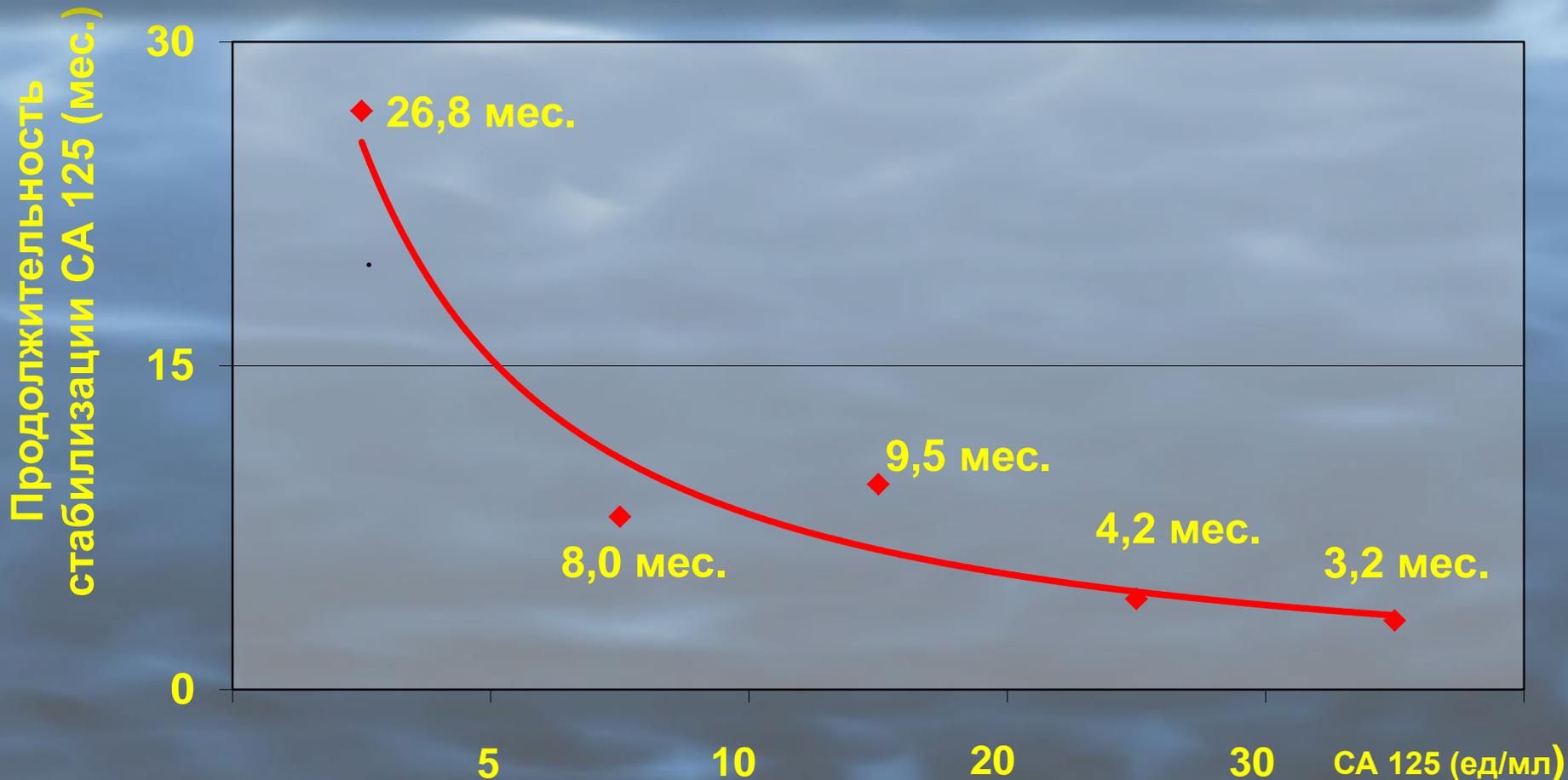
Marell A. R., //Int. Symp. CA125: Ten years later. San-Remo, Italy. – 1993. – P.1717-1720.

Nguyen H.N. Prim.Care.Update Ob.Gyns.1998.- 5(4):157

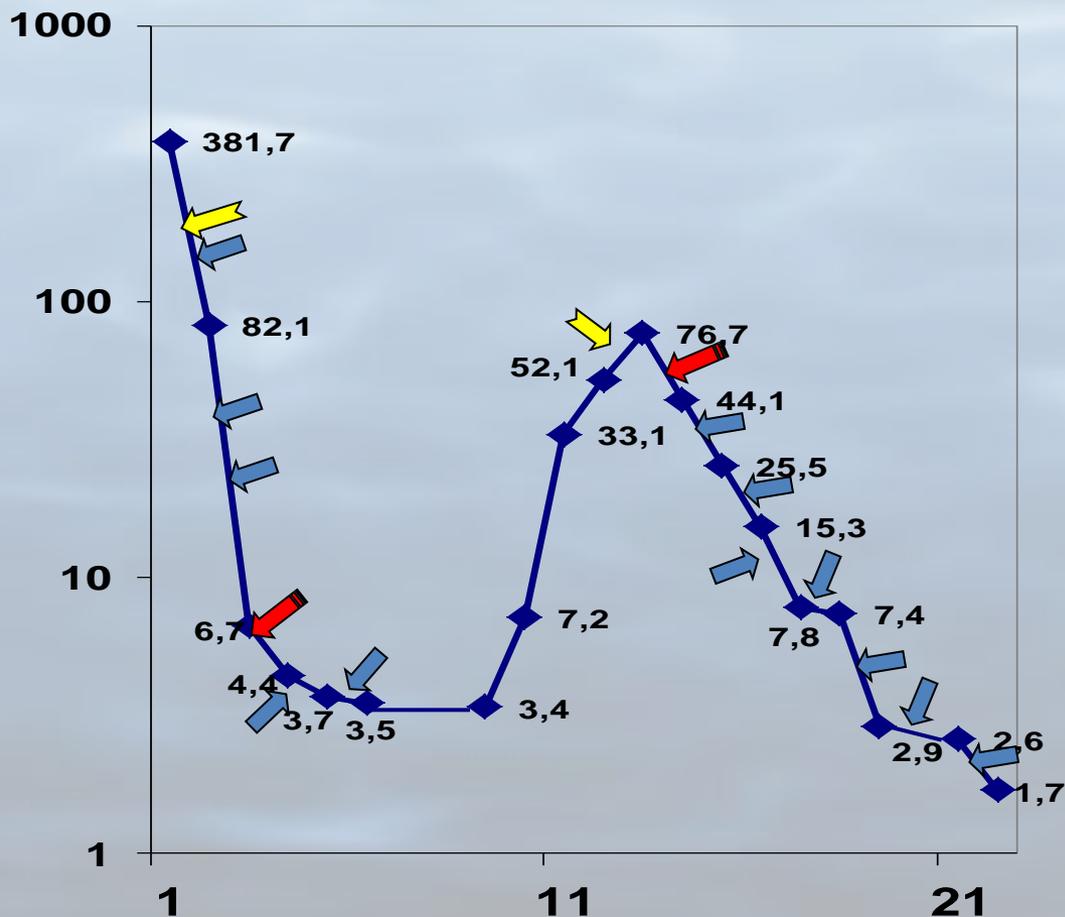
СА125 – ФАКТОР ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА

**Больные с уровнем СА125 < 65,0 ед/мл
имеют лучшую 5-летнюю выживаемость
по сравнению с пациентками с уровнем
СА125 > 65,0 ед/мл.**

ЧЕМ МЕНЬШЕ УРОВЕНЬ СА 125 У БОЛЬНЫХ РЯ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ, ТЕМ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНЕЙ СТАБИЛИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА



Динамика СА 125 (ПЕРВИЧНАЯ БОЛЬНАЯ)



➡ - курс химиотерапии ➡ - лапароскопия
➡ - операция

СА125 в скрининге РЯ



БАНК СЫВОРОТОК JANUS, НОРВЕГИЯ

В 1973 г стартовал проект Janus

Банк (в 1993г.)

~425 тыс. сывороток (~300 тыс. доноров),
возраст около 40 лет,
почти поровну мужчин и женщин

↑ СА 125 за несколько мес. - лет до клинического выявления рака яичников (1986 г.)

У 105 больных раком яичников ретроспективно –
СА 125 > 18 ед/мл (контр.гр. <12 ед/мл).

За 1,5 года до установления диагноза
у 50% СА 125 > 30 ед/мл, у 33% > 65 ед/мл

Zurawski V.R. et al. // Int. J. Cancer - 1988. – Vol. 42. – P.677-680;
Helzlsouer K.J. et al. // JAMA. 1993. - Vol. 269. - P.1123-1126.

РЕКОМЕНДАЦИИ ЭКСПЕРТНЫХ ГРУПП ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ СА 125 ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

**По результатам мультицентровых проспективных
рандомизированных контролируемых
скрининговых исследований с использованием
СА 125 и ТРУЗИ**

(PLCO и UKSTOCS) -

**Нецелесообразно проведение скрининга среди здоровых женщин
в постменопаузе без специфической симптоматики для выявления
спорадического рака яичников**

**Оценка СА 125 раз в 6 мес с ежегодным ТРУЗИ лицам с отягощенной
семейной историей по раку МЖ и яичников у близких родственниц, и
лиц с установленными мутациями BRCA 1 и 2.**

Duffy M. J. // Med. Princ.Pract. 2013. - 22: 4–11;

Partridge. E.// Obstetrics & Gynecology - 2009. - 113: 775-82;

Сергеева Н.С., Маршутина Н.В.// Практическая онкология - 2010. - Т.11 (2): 109-118.²¹

HE4 (HUMAN EPIDIDYMIS PROTEIN- 4)

- Специфический белок эпидидимиса человека
- Секреторный гликопротеин, мол.м. 25 кДа

Функции:

- ✓ ингибитор протеаз в мужском репродуктивном тракте
- ✓ вовлечен в процесс созревания спермы
- ✓ может быть вовлечен в противовоспалительный ответ
- ✓ функции в женской половой сфере не известны

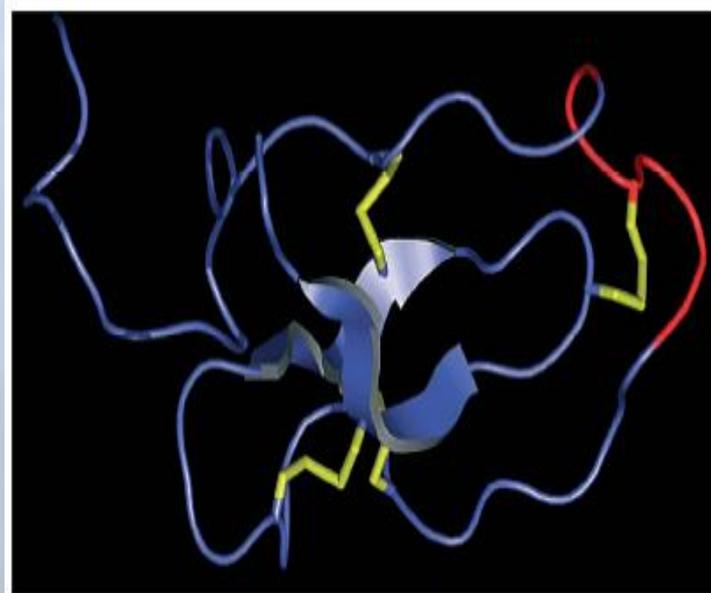


Figure 1: Typical structure of WAP motif

HE4 – НОВЫЙ МАРКЕР РАКА ЯИЧНИКОВ

СЫВОРОТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ HE-4

- Повышен у 62% больных при ранних стадиях и у 74-93% - при распространенных стадиях РЯ, а также при раке эндометрия
- **В ряде случаев имеет преимущество перед СА125, особенно на ранних стадиях РЯ**
- У здоровых лиц и пациенток с доброкачественными опухолями – повышен менее, чем в 10%
- Не повышается при эндометриозе

Li J. et al.// Exp Rev Mol Diagn. - 2009. - V.9. – P. 555-6.

Escudero J.M. et al// Clinical Chemistry.- 2011.- V.57.P..1534-44

ВЕРХНИЕ ГРАНИЦЫ НОРМЫ НЕ4

РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД, ПРЕМЕНОПАУЗА	<70 пмоль/л
ПОСТМЕНОПАУЗА	<140 пмоль/л

Из инструкции к набору HE4 Architect System, REF 2P54

ВОЗРАСТ	ДУ, пмоль/л
< 40 ЛЕТ	70 пмоль/л
40-50 ЛЕТ	100 пмоль/л
> 50 ЛЕТ	120 пмоль/л

Molina R. et al. Tumor Bioljgy. 2014

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА УРОВЕНЬ НЕ4

- ✓ Возраст
- ✓ Курение (у курильщиков НЕ4 ~ на 30% выше)
- ✓ Почечная недостаточность
- ✓ Беременность (снижается)

Bolstad N. et al. //Tumour Biol. – 2012. – V.33.- P.141-8. , 2012

HE4+CA 125: дифференциальная диагностика

У 10-20% женщин на протяжении жизни выявляют образования малого таза

Алгоритм оценки риска рака яичников - **ROMA** (**Risk of Ovarian Malignancy Algorithm**) у женщин с образованиями малого таза, учитывающий:

- Менопаузальный статус
- Концентрации HE4 и CA125

ROMA позволяет разделить женщин в группы высокого и низкого риска рака яичников

Рекомендуемые верхние границы нормы **ROMA** :

- в пременопаузе : **7,4%**
- в постменопаузе : **25,3%**

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

СА 125, HE4 И СА 125+ HE4 ДЛЯ РЭ

(В ЦЕЛОМ ДЛЯ ВСЕХ СТАДИЙ)

Маркер	Чувствительность, %	
	Сергеева Н.С. и др. Онкология. Жур. им. П.А. Герцена, 2015, 3, 20-23 (n=172)	Mutz-Dehbalaie I. et al. Gynecologic Oncology 126 (2012) 186–191 (n=183)
СА 125	29,5	52,5
HE4	31,6	50,3
СА 125+ HE4	44,0	73,8
Распределение больных по стадиям РЭ	<p>83,7% I 12,8% II 3,5% III</p>	<p>56,3% I 8,6% II 27,3% III 7,1% IV</p>
	<p>I стадия, II стадия, III стадия, IV стадия</p>	

СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЕР НЕ4 ПОЗВОЛЯЕТ ВЫЯВЛЯТЬ БЕССИМПТОМНЫЙ РЕЦИДИВ РЭ

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ В ВЫЯВЛЕНИИ РЕЦИДИВА РЭ:

НЕ4 – 81% (ДУ=70пмоль/л)

СА 125 – 46% (ДУ=35Ед/мл)

Brennan D.J., Hackethal A. et al.// BMC Cancer (2015) 15:33

SCC (ДУ 1,5 -2,0 нг/мл), ингибитор сывороточных протеаз

Маркер плоскоклеточных раков

- шейки матки
- пищевода
- легких
- анального канала
- вульвы
- головы и шеи

SCC может повышаться при неопухолевых заболеваниях: (Обострение)

- псориаз
- экзема
- красный плоский лишай
- пемфигоид
- герпес,
- почечная недостаточность
- ОРВИ

SCC - МАРКЕР ДЛЯ ДОКЛИНИЧЕСКОГО ВЫЯВЛЕНИЯ РЕЦИДИВА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

РАЗВИТИЕ РЕЦИДИВА СОПРОВОЖДАЕТСЯ ПОВЫШЕНИЕМ УРОВНЯ SCC В 81%
СЛУЧАЕВ

Время опережения (мес)					
2	3	6	7	9	10
▲	▲	▲			
▲	▲	▲			
▲	▲	▲			
▲	▲	▲			
▲	▲	▲	▲	▲	▲

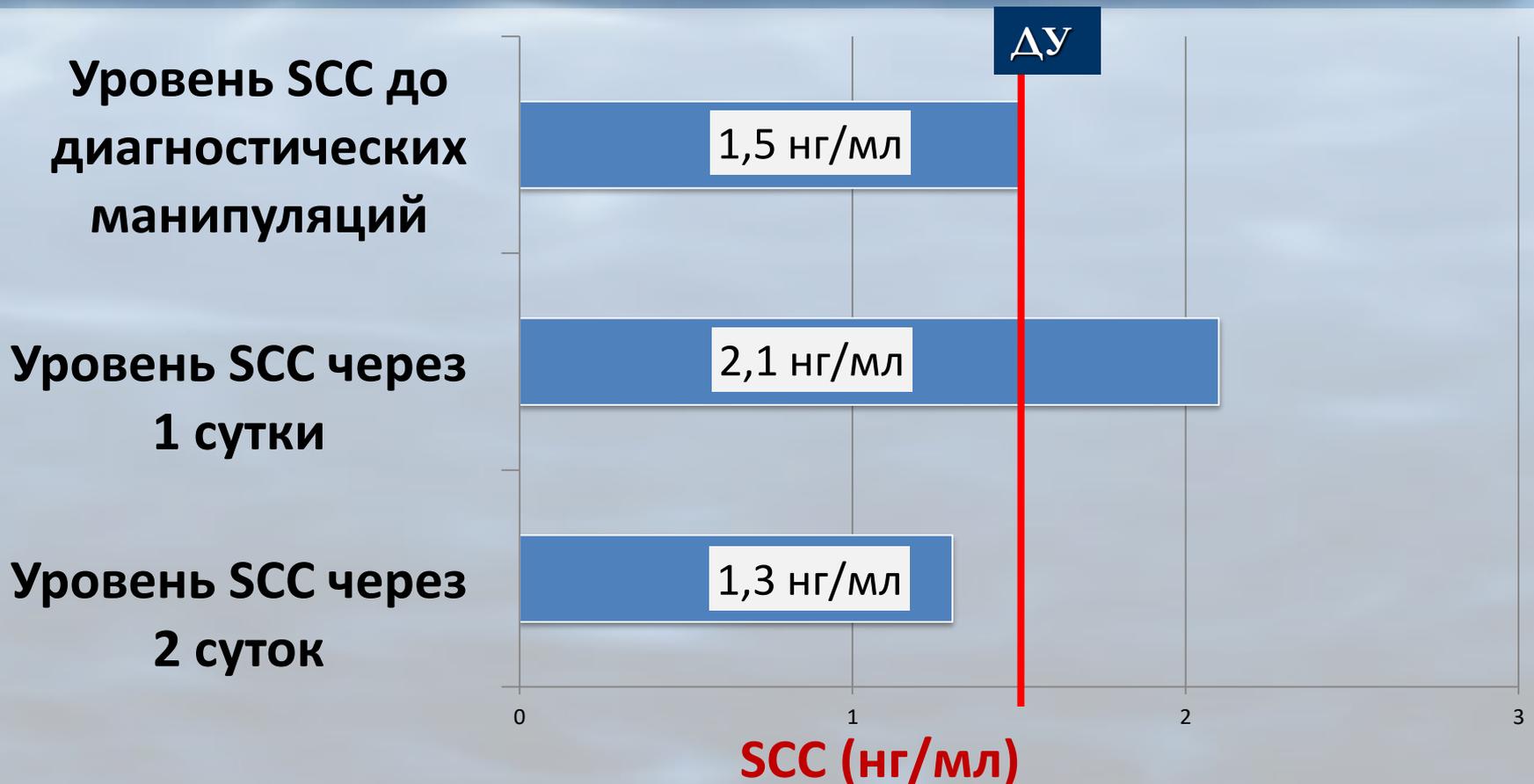
Среднее время опережения - $4,3 \pm 0,6$
(2-10) месяца

Средний уровень SCC
При клинически доказанном
Рецидиве - **10,0 нг/мл**

SCC

Сергеева Н.С., Дубовецкая О.Б., Маршутина Н.В. с соавт.
Использование серологического опухолевого маркера SCC в мониторинге
больных раком шейки матки [пособие для врачей]. М.: 2005

Влияние диагностических манипуляций на сывороточный уровень SCC у больных раком шейки матки 0-I стадий



СА15-3 ПРИ РАЗНЫХ СТАДИЯХ РМЖ (ДУ – 28,0 ЕД/мл)

Клиническая группа	Среднее значение (ед/мл)	Пределы колебаний (ед/мл)	Доля случаев превышения ДУ (%)
I-IIa стадии	17,8±6,6	6,3-35,9	20%
IIб-IIIa стадии	18,8±4,5	9,1-27,1	44%
IIIб-IV стадии	80,0±59,7	18,5-250,0	86%

Сергеева Н.С., Маршутина Н.В., Стороженко И.В. с соавт.
Новый серологический маркер рака молочной железы – TAG-12. // Российский онкологический журнал. – 2000. - №5. с 10-12

**НЕКОТОРЫЕ ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ, КОТОРЫЕ
НУЖНО УЧИТЫВАТЬ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ОМ**

**ВСЕ ТРАДИЦИОННО ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ МАРКЕРЫ
В ТОЙ ИЛИ ИНОЙ МЕРЕ ПРОЯВЛЯЮТ СВОЙСТВА
«БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ»**

Следовательно: нецелесообразно их
исследовать при острых воспалительных
заболеваниях => возможны ложно-
положительные результаты.

НЕКОТОРЫЕ ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ, КОТОРЫЕ НУЖНО УЧИТЫВАТЬ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ОМ

**ВСЕ МАРКЕРЫ (КАК БЕЛКИ) В БОЛЬШИНСТВЕ СЛУЧАЕВ
МЕТАБОЛИЗИРУЮТСЯ В ПЕЧЕНИ, А ИХ ФРАГМЕНТЫ
МОГУТ ВЫВОДИТЬСЯ ПОЧКАМИ**

Следовательно: при нарушении функции печени/почек возможны ложно-положительные результаты (так как маркеры «задерживаются» в сыворотке крови).

Рекомендация: В сложных случаях (например, клинически немотивированно высокие уровни маркера) учитывать уровни креатинина и печеночных ферментов.

Для получения адекватного результата ОМ необходимо соблюдать правила подготовки к анализу:

1. Общие требования:

- натощак
- до инвазивных процедур
- вне острых воспалительных заболеваний
- избегать гемолиза крови (NSE).

2. Некоторые специфические требования:

- СА 125- исследовать в I фазу цикла
- ПСА – исследовать до пальпации урологами и избегать 2 суток эякуляции
- SCC – исследовать до осмотра гинеколога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Серологические опухолеассоциированные маркеры в настоящее время:

- являются важным лабораторным инструментом в онкологической клинике
- широко используются у больных злокачественными заболеваниями для оценки эффективности лечения, прогноза течения опухолевого процесса, доклинического выявления рецидива болезни и как предикторы ответа на терапию.
- в комплексе диагностических методов достаточно успешно применяются для уточняющей диагностики, а также при разработке скрининговых программ, направленных на активное выявление ранних стадий социально значимых онкологических заболеваний.



**СПАСИБО
ЗА
ВНИМАНИЕ!**

Prognoz.06@mail.ru